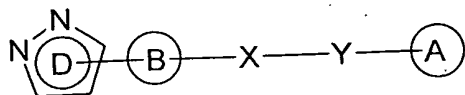


Abstract



(I)

NOVELTY - Pyrazole derivatives (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Pyrazole derivatives of formula (I) and their salts are new.

D = pyrazolyl optionally substituted by 1-3 lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halogeno-lower alkyl, lower alkylene-cycloalkyl, lower alkylene-O-lower alkyl, cycloalkyl, -O-lower alkyl, -COOH, -COO-lower alkyl and halogen;  
B = phenylene or divalent monocyclic aromatic heterocycle optionally substituted by lower alkyl;

X = -NR<sub>1</sub>-CO-, -CO-NR<sub>1</sub>-, -NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>- or -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1</sub>-; R<sub>1</sub> = H, OH, lower alkyl, -O-lower alkyl or -CO-lower alkyl; Y = bond, -CO-, lower alkylene or lower alkenylene;

A = phenyl having at least one substitution selected from OH, -O-lower alkyl and F or mono-, di- or tricyclic condensed heteroaryl optionally substituted; provided that when Y is a bond, A is a group other than a heteroaryl selected from thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl and isoquinolyl optionally substituted by lower alkyl.

USE - (I) is a Ca release activated Ca channel (CRACC) inhibitor, useful as a treating and preventive agent for various inflammatory diseases and allergic diseases.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-256358

(P2000-256358A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 413/12		C 0 7 D 413/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/00	6 4 3	A 6 1 K 31/00	6 4 3 D 4 C 0 6 5
			6 4 3 B 4 C 0 8 6
31/415	6 0 1	31/415	6 0 1
	6 0 3		6 0 3
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 22 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-62900

(22) 出願日 平成11年3月10日 (1999.3.10)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 窪田 浩一

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 吉村 典子

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外2名)

最終頁に続く

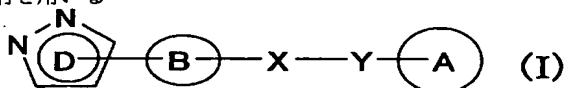
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

ロアリール。)

【課題】 I L-2 産生阻害剤、アレルギー性、炎症性、若しくは自己免疫疾患の予防若しくは治療剤の提供

【解決手段】 下記一般式 (I) で示されるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とするカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤を用いる



(式中の記号は以下の意味を表す。

B: フェニレン又は低級アルキルで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X:  $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1-$ 、 $-NR^1-SO_2-$ 又は $-SO_2-NR^1-$

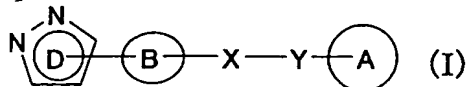
Y: 結合、 $-CO-$ 、 $-低級アルキレン-$ 、又は $-低級アルケニレン-$ 、

A:  $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル及びFから選択される置換基を少なくとも1つ有するフェニル、又は置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテ

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)で示されるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

## 【化1】



(式中の記号は以下の意味を表す。)

D: 一低級アルキル、一低級アルケニル、一低級アルキニル、一ハロゲノ低級アルキル、一低級アルキレンーシクロアルキル、一低級アルキレンーOー低級アルキル、一シクロアルキル、一Oー低級アルキル、一COOH、一COOー低級アルキル及び一ハロゲン原子からなる群から選択される1〜3個の置換基を有していてもよいピラゾリル、

B: フェニレン、又は低級アルキルで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X: ーNR<sup>1</sup>ーCOー、ーCOーNR<sup>1</sup>ー、ーNR<sup>1</sup>ーSO<sub>2</sub>ー又はーSO<sub>2</sub>ーNR<sup>1</sup>ー

R<sup>1</sup>: ーH、ーOH、一低級アルキル、一Oー低級アルキル又はーCOー低級アルキル、

Y: 結合、ーCOー、一低級アルキレンー、又は一低級アルケニレンー、

A: ーOH、一Oー低級アルキル及び一Fから選択される置換基を少なくとも1つ有するフェニル、又は置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール、但し、Yが結合のときは、Aは、低級アルキルで置換されていてもよい、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル及びイソキノリルから選択されるヘテロアリール以外の基を示す。)

【請求項2】 請求項1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 請求項1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬、殊にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネルの関与する炎症性疾患、アレルギー性疾患等の予防又は治療に有用な、カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 古くから、各種細胞活性化における細胞内伝達機序としてカルシウムイオン(Ca<sup>2+</sup>)の重要性が知られている。炎症細胞も例外に漏れず細胞内Ca<sup>2+</sup>は重要な調節因子として機能している。しかしながら、従来Ca<sup>2+</sup>拮抗剤として知られているnifedipine等の膜電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネル(以下VOCCと略記す

る)阻害薬は炎症細胞活性化に対して抑制作用を示さず、炎症細胞にはVOCC以外のCa<sup>2+</sup>流入機序が存在することが示唆されていた。Hothらは肥満細胞やリンパ球において、Ca<sup>2+</sup>ストア枯渇によって惹起されるCa<sup>2+</sup>に選択的な細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入機序すなわちカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(Ca<sup>2+</sup> release activated Ca<sup>2+</sup> channel; 以下CRACCと略記する; カルシウムストア依存性カルシウムチャンネル(store-dependent Ca<sup>2+</sup> channel)とも呼ばれる)が存在することを報告している。さらに、肥満細胞やリンパ球は膜電位には非感受性である事も報告している(Pflugers Arch., 430, p315-22 (1995))。CRACCは肥満細胞、リンパ球、アストロサイト(J. Biol. Chem., 270, p29-32 (1995))等、殆どすべての炎症性細胞に存在することが知られており、サイトカイン産生および脂質メディエーター遊離等に深く関与している事が分かっている(J. Immunol., 155, p285-96 (1995)及びBr. J. Pharmacol., 144, p598-601 (1995))。

【0003】 近年になって、慢性関節炎リウマチ治療剤であるテニダップ(tenidap)の作用機序の一つにCRACC阻害活性がある事が明らかにされたことから(Cell Calcium 14, p1-16 (1993))、CRACC阻害薬は慢性関節リウマチ等の慢性炎症疾患に対して臨床的有用性を示す可能性がある。また、CRACCは内皮細胞(Am. J. Physiol., 269, C733-8 (1995))及び上皮細胞(J. Biol. Chem., 270, p169-75 (1995))にも存在することが知られている。内皮細胞がラジカル障害を受ける際に持続的カルシウム流入が関与している事が報告されており(Am. J. Physiol., 261, C889-896 (1991))、CRACC阻害薬が内皮細胞の関与する組織障害に対する保護作用を有することが示唆されている。

【0004】 更に、カルシウム流入阻害が細胞増殖の抑制作用を有すること及びインターロイキン2(IL-2)の産生を抑制することも報告されており(Br. J. Pharmacol., 133, p861-8 (1994))、CRACC阻害薬は悪性腫瘍等の増殖性あるいは進行性の疾患や、自己免疫疾患の予防・治療剤として有用であり、また移植時の拒絶反応の抑制剤としても有用である。一方、平滑筋細胞や神経細胞に代表される興奮性細胞はVOCCで細胞内カルシウム調節が行われ、CRACCは関与しないことが知られている。従って、VOCCに対してCRACC選択性を有するカルシウムチャンネル阻害剤は、血管平滑筋や中枢神経に好ましくない作用を示さない、各種炎症性疾患、アレルギー性疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な薬剤となることが期待されている。近年CRACC阻害作用を有する化合物がいくつか報告されており、例えば、ドイツ公開4404249号公報にシクロアルキルーピペラジニルエタノール誘導体が、WO94/00435号公報には2-(3,4-ジヒドロ-1-イソキノリル)アセタミド誘導体が開示されてい

る。また、文献(J. Pharm. Exp. Ther., 257, p967-971 (1991))には、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾロ-4-カルボキサミドがCRACC阻害作用を有することが開示されている。

#### 【0005】

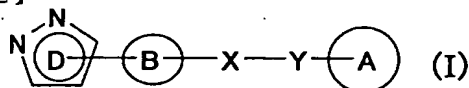
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来報告されているCRACC阻害作用を有する化合物の選択性に関しては何等言及されておらず、VOCCに対するCRACC選択性が確認されている化合物は、まだ報告されていない。従って、各種炎症性疾患、アレルギー性疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な、効果の優れるCRACC阻害剤、特に、VOCCに対してCRACC選択性の高い薬剤の創製が切望されている。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、先にCRACC阻害作用を有する化合物の探索を行い、従来既知のCRACC阻害剤とは全く構造を異にするピラゾール誘導体が優れたCRACC阻害作用を有し、またVOCCに対するCRACC選択性も良好であることを見出し、出願を行った(PCT出願番号 JP98/04583)。本発明者等は、更にこのピラゾール誘導体に各種置換基(下記一般式中、-Y-Aで示される基)を導入し、そのCRACC阻害作用の検討を行ったところ、下記一般式(I)で示される化合物が、より優れたCRACC阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0007】即ち本発明は、下記一般式(I)で示される新規なピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬、殊にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRACC)阻害剤に関する。

#### 【化2】



(式中の記号は以下の意味を表す。)

D: -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲン低級アルキル、-低級アルキレン-シクロアルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-シクロアルキル、-O-低級アルキル、-COOH、-COO-低級アルキル及びハロゲン原子からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいピラゾリル、

B: フェニレン、又は低級アルキルで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X: -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-又は-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-

R<sup>1</sup>: -H、-OH、-低級アルキル、-O-低級アル

キル又は-CO-低級アルキル、

Y: 結合、-CO-, -低級アルキレン-, 又は-低級アルケニレン-,

A: -OH、-O-低級アルキル及び-Fから選択される置換基を少なくとも1つ有するフェニル、又は置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール、但し、Yが結合のときは、Aは、低級アルキルで置換されていてもよい、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル及びイソキノリルから選択されるヘテロアリール以外の基を示す。以下同様。)

#### 【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。なお、本願明細書中において、「低級アルキル」を「-Alk」、「低級アルキレン」を「-Alk-」、「ハロゲン原子」を「-Hal」と略記する。本明細書中「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル」としてはメチル、エチル、プロピル等が、「低級アルケニル」としてはビニル、1-プロベニル、1,2-ジメチル-1-プロベニル等が、また「低級アルキニル」としてはエチニル等が好ましい。また、「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレンが好ましい。

「ハロゲン原子」としては、I、Br、F及びClである。「ハロゲン低級アルキル」としては、1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルであり、特に好ましくはトリフルオロメチルである。「アリール」としては、炭素数6乃至14個のアリール基であり、好ましくはフェニル及びナフチルである。「シクロアルキル」としては、炭素数3乃至8個のシクロアルキルであり、好ましくはシクロプロピル及びシクロヘキシルである。

【0009】「フェニレン」としては、好ましくは1,4-フェニレンである。「単環芳香族ヘテロ環の2価基」としては、N、S及びO原子から選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環芳香族ヘテロ環の2価基であり、好ましくは、フラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,5-ジイル、チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル及びピリミジン-2,5-ジイルである。「単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール」としては、ヘテロ原子としてO、S又はN原子を1乃至5個包含する5乃至7員単環若しくは2乃至3環式縮合環ヘテロアリールである。好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾジオキサニル、イソキノリ

ル、キノリル、キノキサニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、クロメニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジルである。これらの基は部分的に水素化されていてもよく、部分水素化された基としては、好ましくは、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピリダジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロキノキサニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピニル、1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

【0010】これらの、ヘテロアリールは、任意の置換基を1乃至5個有していてもよく、この置換基としては、好ましくは、-Alk、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-Hal、-NR-Alk-NR'R''

(ここでR、R'、R''はそれぞれH又は-Alkを意味する。以下同様。)、-NR-(Alkで置換されていてもよい含窒素飽和環)、-NR-Alk-(Alkで置換されていてもよい含窒素飽和環)、-NR-(NR'R''で置換されていてもよいシクロアルキル)、-NR'R''、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-O-Alk、-O-CO-Alk、-SH、-S-Alk、=O、-COOH、-COO-Alk、-CO-Alk、-CHO、-CO-NR'R''、-SO-Alk、-SO<sub>2</sub>-Alk、-SO<sub>2</sub>-NR'R''、-(Alkで置換されていてもよい含窒素飽和環)、-置換基を有していてもよいアリール、-O-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよい単環ヘテロアリール、-O-置換基を有していてもよい単環ヘテロアリール、-(NR'R''で置換されていてもよいシクロアルキル)、-O-シクロアルキル、-ハロゲノ低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-Alk-NR'R''、-Alk-(Alkで置換されていてもよい含窒素飽和環)、-Alk-OHからなる群から選択される置換基である。

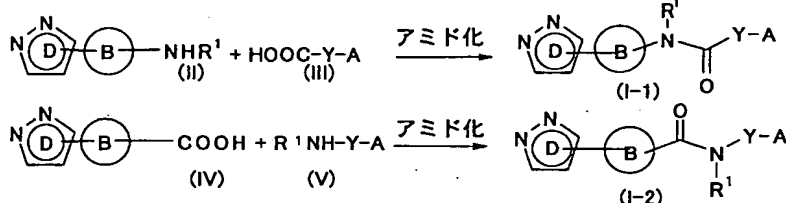
【0011】ここで、「含窒素飽和環」としては、環原子としてN原子を1乃至2個包含し、更にO若しくはS原子を1個含んでいてもよい5乃至8員含窒素飽和ヘテロ環であり、部分的に不飽和結合を含んでいてもよく、或いはベンゼン環と縮合していてもよい。好ましくは、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、ペルヒドロ-1, 4-チアジニル、テトラヒドロピリジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルである。「単環ヘテロアリール」としては、前記「単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール」中の単環ヘテロアリールが挙げられる。また、「置換基を有してい

てもよいアリール」、「置換基を有していてもよい単環ヘテロアリール」における置換基としては、-Alk、-Hal、-NR'R''、-ハロゲノ低級アルキル、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-O-Alk、-SH、-S-Alk、-COOH、-COO-Alk、-CO-Alk等が挙げられる。「-OH、-O-低級アルキル及び-Fから選択される置換基を少なくとも1つ有するフェニル」は、これらの置換基を少なくとも1つ有し、更に、前記「置換基を有していてもよいアリール」と同様の置換基を1~4個有していてもよい。また、Yが結合するとき、XとAは直接結合する。本発明の一般式(1)の好ましい化合物としては、Dのピラゾリル基が、1H-ピラゾール-5-イル、1H-ピラゾール-3-イル若しくは1H-ピラゾール-1-イルであり、更に好ましくは、1~2個のトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリル、特に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イルであるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。また、Bとしては1, 4-フェニレンが、Xとしては-NHCO-が、Yとしては結合が特に好ましい。本発明の置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。また、本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります。これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

【0012】本発明化合物(I)は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0013】(製造法)本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得

ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることがで



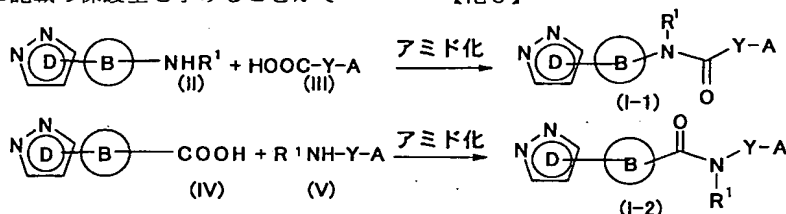
【0015】この製法は、前記反応式に示すように、一般式 (I I) 又は (V) で表されるアミン誘導体と一般式 (I I I) 又は (I V) で表されるカルボン酸誘導体とをアミド化反応に付すことによって、本発明化合物 (I-1) 又は (I-2) を得る方法である。この第1製法において用いることのできるカルボン酸誘導体 (I I I) 又は (I V) は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体であり、反応性誘導体としては、例えば、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド；酸アジド；メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を用いて調製できる活性エステル；対称酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物等が挙げられる。これらの反応性誘導体は市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。遊離カルボン酸を反応される場合には、反応の際に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (WSCD)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファ

き、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0014】以下に本発明化合物の代表的な製造法について説明する。

#### 第1製法

##### 【化3】

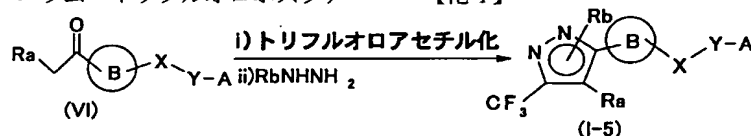


ート (HBTU) 等の縮合剤の存在下に反応させることが好ましい。場合によっては、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等の添加剤を加えてもよい。これらのアミド化反応は常法により行うことができる。

【0016】反応は一般式 (I I) 又は (V) で表されるアミン誘導体と一般式 (I I I) 又は (I V) で表されるカルボン酸誘導体とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、反応に不活性な有機溶媒、例えばピリジン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン (DCE)、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸エチル、アセトニトリル等の溶媒中にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類によって適宜選択される。反応性誘導体の種類によっては、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を添加することが、反応を促進させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

#### 【0017】第2製法

##### 【化4】



(式中、Ra及びRbはH又はAlkを示す。)

本製法は、一般式 (V I) で表される化合物のケトンに隣接する炭素原子をトリフルオロアセチル化した後、ヒドラジン誘導体と反応させて環化することによって本発明化合物 (I-3) を得る方法である。第1工程のトリフルオロアセチル化は、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジド、アルカリ金属ヒドリド、アルキルリチウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、トリフルオロアセチル化剤 (例えば、エチルトリフルオロアセタート、無水トリフルオロ酢酸等) を、メタノール、エタノール、1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン (DMI)、T

HF、DMF等の溶媒中、-78℃から加熱還流下で反応させることにより行うことができる。第2工程の環化反応は、第1工程で得た化合物とヒドラジン誘導体を、酢酸、塩酸等の酸、或いはチタニウム (I V) イソプロポキシド、チタニウム (I V) クロリド、ボロントリフルオリド-ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、又は非存在下で、メタノール、エタノール等の溶媒中、或いは無溶媒で反応させることにより行うことができる。この反応は、冷却下乃至加熱還流下で行うことができる。

【0018】Xが-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-若しくは-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-である本願化合物は、カルボン酸誘導体に代え

て、スルホン酸誘導体を用いる以外は前記第1製法と同様にして製造することができる。Xのアミノ基若しくはアミド基の窒素原子のN-アルキル化、並びに、環窒素原子のN-アルキル化は、常法のN-アルキル化、例えば、アミン誘導体と、ハロゲン原子又は有機スルホン残基等の常用の脱離基を有するアルキル化合物とを、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムヒドリド等の塩基の存在下、又は非存在下で、DMF、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、又は無溶媒で、冷却下乃至還流下で反応させることによって行うことができる。また、その他各環への置換基の導入、基の修飾並びに保護基の除去等は常法により行うことができる。

【0019】(原料化合物の製法) 上記製造法の原料化合物は、市販されているか、当業者に公知の方法で容易に合成することができる。例えば、本発明化合物の原料化合物の一部はPCT出願(JP98/04583)にその製造法とともに記載されており、その他の原料化合物も同様の製造法により製造することができる。

【0020】上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

#### 【0021】

【発明の効果】本発明化合物は医薬組成物の活性成分として有用である。特にCRACC阻害作用及びIL-2産生抑制作用を有しており、CRACC阻害剤又はIL-2産生阻害剤として有用である。特に、CRACCやIL-2産生の関与するアレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患の予防治療剤として有用である。ここで、アレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患としては、気管支喘息、乾癬、アトピー性皮膚炎を含むアトピー性疾患、クローン病を含む炎症性大腸疾患、消化性潰瘍、腎炎、肝炎、膵炎、膠原病、関節リウマチ、変形性関節炎、移植時の拒絶反応等、CRACC若しくはIL-2産生が関与する各種疾患が含まれる。

【0022】一方、CRACC阻害剤は細胞増殖に対する抑制作用を有することから、悪性腫瘍、動脈硬化、多臓器硬化症、各種線維症および火傷におけるケロイド等といった増殖性あるいは進行性の疾患の予防又は治療に有用である。また、CRACC阻害剤は肥満細胞、炎症性細胞あるいはアストロサイトといった末梢あるいは中枢組織において炎症反応に関与する細胞の活性化を抑制

することより、虚血再灌流傷害、頭部外傷、脳梗塞および心筋梗塞といった組織傷害に対する保護作用も期待される。

【0023】以下、本発明化合物の薬理作用を証明するための試験及び結果を示す。

#### (1) CRACC阻害作用

カルシウム指示蛍光色素fura-2 (1  $\mu$ M) をロードしたJurkat細胞 ( $6 \times 10^6 / \text{ml}$ ) 懸濁液100  $\mu$ lを各ウエル中に分注した96ウエル・マイクロプレートを用意した。カルシウムポンプ阻害剤(サプシガルギン)刺激細胞内カルシウム濃度上昇は、最終濃度の2倍濃度の被験薬ならびに2  $\mu$ Mサプシガルギン(最終濃度、1  $\mu$ M)を含むハックス平衡塩溶液100  $\mu$ lを各ウエルに添加することで惹起し、添加30分後に励起波長340 nm/500 nmおよび励起波長380 nm/500 nmによって得られた2つの蛍光強度より蛍光強度比(R)を算出した。この蛍光強度比算出時には、事前に細胞の存在しない系を用い同様の方法で被験薬自身の自家蛍光を測定し、自家蛍光によるfura-2蛍光に対する影響を補正した。

【0024】細胞内カルシウム濃度は25  $\mu$ Mイオノマイシン刺激によって得られた最大反応蛍光強度比(Rmax)、5  $\mu$ Mイオノマイシン+1 mM EGTA刺激によって得られた最小反応蛍光強度比(Rmin)、励起波長380 nm励起時のカルシウム結合色素の蛍光効率(Sb2)ならび励起波長380 nm励起時のカルシウム解離色素の蛍光効率(Sf2)により計算式より求めた。

計算式：細胞内カルシウム濃度(nM) =  $224 \times [(R - R_{\min}) / (R_{\max} - R)] \times [Sf_2 / Sb_2]$

求められた各濃度被験薬存在下の細胞内カルシウム濃度ならびに溶媒単独により求められた対照群の細胞内カルシウム濃度より、各濃度被験薬による細胞内へのカルシウム流入阻害(CRACC阻害)率を求め50%のCRACC阻害を示す濃度(IC50値)を算出した。本発明化合物は良好なCRACC阻害活性を有しており、好ましい化合物においては、1  $\mu$ M以下のIC50値を有していた。

#### 【0025】(2) VOCC阻害作用に対する選択性

カルシウム指示蛍光色素fura-2 (1  $\mu$ M) をロードしたPC12-h5ラット神経芽細胞 ( $2 \times 10^6 / \text{ml}$ ) 懸濁液100  $\mu$ lを各ウエル中に分注した96ウエル・マイクロプレートを用意する。高濃度塩化カリウム刺激細胞内カルシウム濃度上昇は、最終濃度の2倍濃度の被験薬ならびに100 mM KCl(最終濃度、50 mM)を含むハックス平衡塩溶液100  $\mu$ lを各ウエルに添加することで惹起し、添加20分後に励起波長340 nm/500 nmおよび励起波長380 nm/500 nmによって得られる2つの蛍光強度より蛍光強度比(R)を算出する。この蛍光強度比算出時には、事前に

細胞の存在しない系を用い同様の方法で被験薬自身の自家蛍光を測定し、自家蛍光による f u r a - 2 蛍光に対する影響を補正する。前記 C R A C C 阻害作用と同様にして、V O C C 阻害作用の I C<sub>50</sub> 値を算出し、C R A C C 阻害作用と比較する。

### (3) I L - 2 産生阻害作用

Jurkat細胞を用いて、S. Clare Chung等、Br. J. Pharmacol., 113:861-868 (1994)記載の方法に従って、IL-2 産生阻害活性を試験し、その I C<sub>50</sub> 値を求めた。本発明の好ましい化合物の I C<sub>50</sub> 値は、0. 1 μ M 以下であった。

【0026】本発明化合物(I)又はこれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬は、一般式(I)又はこれらの製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、吸入剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0027】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0028】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性的溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性的溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコ

ール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0. 001から50mg/kg、好ましくは0. 01~20mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0. 001から10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。経鼻投与の場合は1日の投与量は、体重当たり約0. 001から50mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

### 【0029】

【実施例】以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。

#### 実施例1

4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アニリン(15mg)とジクロロメタン(0. 5ml)の混合物に、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-カルボニルクロリド(11mg)とトリエチルアミン(8mg)を順次加え、室温で8時間30分攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、4'- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-カルボキサニリドを得た。

#### 実施例2

4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アニリン(7mg)とピリジン(1ml)の混合物に、チオフェン-2-カルボニルクロリド(11mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。Whatman社製PTFEフィルターチューブを用いて有機層を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して、4'- [3, 5-ビス(トリフルオロ



メチル) -1H-ピラゾール-1-イル] チオフェン-2-カルボキサニリドを得た。

### 【0030】実施例3

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (1.35 g) とジクロロメタン (15 ml) の混合物に、オキザリルクロリド (0.92 ml) 及びDMF (0.001 ml) を順次加え、室温で4時間30分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣にトルエン (5 ml) を加えた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (2.02 g)、トリエチルアミン (1.5 ml)、及びジクロロメタン (20 ml) の混合物に、氷冷下で加え、室温で2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.95 ml) を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を氷冷し、3時間室温で攪拌した3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (386 mg)、オキザリルクロリド (0.22 ml)、ジクロロメタン (4 ml) 及びDMF (0.001 ml) の混合物を加えた後、室温で4日間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.95 ml) を加えた後、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) を加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエタノールと水の混合溶媒から再結晶して、3, 5-ジメチル-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] イソキサゾール-4-カルボキサニリド (2.14 g) を微褐色粉状晶として得た。

### 実施例4

5-フルオロインドール-2-カルボン酸 (11 mg)、ピリジン (0.007 ml)、DMF (0.005 ml) 及びTHF (0.2 ml) の混合物に、氷冷下、チオニルクロリド (0.005 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (15 mg) のピリジン (0.2 ml) 溶液を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、5-フルオロ-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -1H-インドール-2-カルボキサニリドを得た。

### 【0031】実施例5

4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (2.00 g) と酢酸エチル (20 ml) の混合物に、氷冷下、イソニコチン酸 (1.17 g) とWSCD塩酸塩 (1.82 g) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (1

0 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にTHF (10 ml) を加え、室温で5時間30分攪拌した後、イソニコチン酸 (0.50 g) とWSCD塩酸塩 (0.78 g) を加え、さらに室温で2日間攪拌した。反応液にHOBt (0.28 g) を加え、40℃で5時間30分攪拌した後、イソニコチン酸 (1.67 g) とWSCD塩酸塩 (2.60 g) を加え、さらに室温で3日間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下で濃縮した。得られた固体をエタノールとアセトニトリルの混合溶媒から再結晶して、4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] イソニコチンアニリド塩酸塩 (1.94 g) を黄色粉状晶として得た。

### 【0032】実施例6

4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (2.00 g)、2-クロロ-4-メチルニコチン酸 (1.20 g) 及びDMF (20 ml) の混合物に、氷冷下、WSCD塩酸塩 (1.43 g) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に、氷冷下、WSCD塩酸塩 (0.72 g) を加え、室温で4時間攪拌した後、氷冷下、2-クロロ-4-メチルニコチン酸 (0.30 g) を加え、さらに室温で1日間攪拌した。反応液に、氷冷下、WSCD塩酸塩 (0.72 g) を加え、室温で1日間攪拌した後、WSCD塩酸塩 (1.43 g)、HOBt (1.10 g) 及び2-クロロ-4-メチルニコチン酸 (1.20 g) を加え、さらに室温で3日間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を2度のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1回目溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1、2回目溶出液; ジクロロメタン: アセトン = 10: 1) で精製した後、エタノールと水の混合溶媒から再結晶して、2-クロロ-4-メチル-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ニコチンアニリド塩酸塩 (0.75 g) を無色粉状晶として得た。

### 【0033】実施例7

4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (2.00 g)、3-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (1.10 g) 及びDMF (20 ml) の混合物に、氷冷下、WSCD塩酸塩 (1.43 g) 及びHOBt (1.10 g) を順次加え、室温で20時間攪拌した。反応液に、氷冷下、WS

CD塩酸塩(0.72g)を加え、室温で4時間攪拌した後、氷冷下、3-クロロチオフェン-2-カルボン酸(0.33g)を加え、さらに室温で1日間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製した後、エタノールと水の混合溶媒から2回再結晶して、3-クロロ-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]チオフェン-2-カルボキサニド(1.78g)を無色針状晶として得た。

#### 実施例8

4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン(15mg)、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸(9mg)及びピリジン(0.3ml)の混合物に、-20℃で、オキシ塩化リン(0.006ml)を加え、-20℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、5-メチル-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]チオフェン-2-カルボキサニドを得た。

#### 【0034】実施例9

5-メチル-2-トリフルオロメチルフラン-3-カルボン酸(1.58g)、トリエチルアミン(1.4ml)及びDMF(20ml)の混合物に、HBTU(3.34g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン(2.00g)を加え、室温で4日間攪拌した後、反応液に水(150ml)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から結晶化、次いでエタノールと水の混合溶媒から再結晶して、5-メチル-2-トリフルオロメチル-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フラン-3-カルボキサニド(2.13g)を無色針状晶として得た。

#### 【0035】実施例10

実施例9と同様の方法で合成した6-クロロ-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニド(22mg)、モルホリン(87mg)、炭酸カリウム(14mg)及びイ

ソペンチルアルコール(0.2ml)の混合物を、100℃で3時間攪拌した。反応液に、モルホリン(44mg)、炭酸カリウム(14mg)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解した。このものにPS-isocyanate(Argonaut Technologies社製、1.64mmol/g)を加え、過剰のモルホリンを反応させた後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮して、6-モルホリノ-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニドを得た。

#### 【0036】実施例11

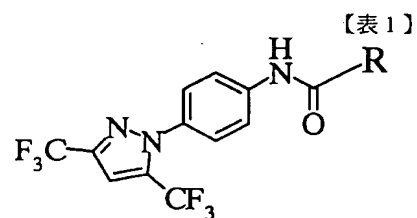
実施例9と同様の方法で合成したメチル 6-(N-{4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}カルバモイル)ニコチナート(43mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1ml)及び1, 4-ジオキサン(1ml)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えることにより、反応液の液性を酸性(pH2)にした後、減圧下で1, 4-ジオキサンを留去した。析出した固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧下で乾燥して、6-(N-{4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}カルバモイル)ニコチン酸を得た。

【0037】上記の実施例と同様にして後記表2~6に示す化合物を得た。後記表1~6に実施例化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。また、表7~12に化学構造式を掲記する化合物は、適当な原料化合物を用いて、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造される。表中以下の略号は、Ex:実施例; Sy:製造法(数字は前記実施例の番号を示し、当該化合物をこの前記実施例と同様の方法により製造した事を示す。); Dat:物理化学的性状(F:FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>; M:融点[℃]; (d):分解; N1:NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)の特徵的ピークδ ppm; H1:下記HPLC条件1でのHPLC上の保持時間[分]; H2:下記HPLC条件2でのHPLC上の保持時間[分]; TFA:トリフルオロ酢酸; 及びCo:化合物番号を、それぞれ示す。

HPLC条件1: カラム: Wakosil-II 5C18AR, 4.6x30mm、検出波長: 254nm、カラム温度: 35℃、流速: 4.0mL/min、溶離液: 5mM TFAメタノール溶液/5mM TFA水溶液=10/90 <0min> -100/0 <7.5min:直線勾配> -100/0 <8.0min>。

HPLC条件2: カラム: Wakosil-II 5C18AR, 2.0x30mm、検出波長: 254nm、カラム温度: 35℃、流速: 1.2mL/min、溶離液: 5mM TFAメタノール溶液/5mM TFA水溶液=10/90 <0min> -100/0 <7.5min:直線勾配> -100/0 <8.0min>。

【0038】

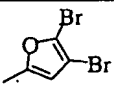





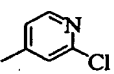
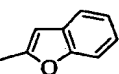
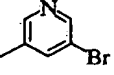
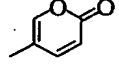
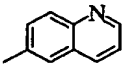
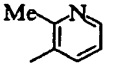
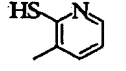
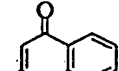
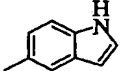
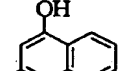

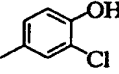

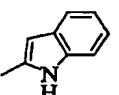
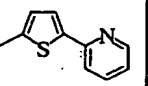
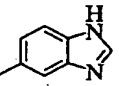


Ex	R	Dat	Ex	R	Dat
1		H1:4.83 F:442	7		M:136-138 ; N1:7.25(1H, d, J=5.3 Hz), 7.96(1H, d, J=4.9Hz)
2		H1:4.92 F:406	8		H1:4.92 F:420
3		M:181-183 ; N1:2.36(3H, s), 2.58 (3H, s)	9		M:148-150 ; N1:2.42(3H, s)
4		H1:5.39 F:457	10		H1:4.35 F:486
5		M:170-172 ; N1:8.19(2H, d, J=5.9 Hz)	11		H1:5.18 F:445
6		M:162-163 ; N1:7.44(1H, d, J=7.8 Hz), 8.02(1H, d, J=7.9Hz)			

30

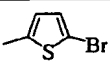
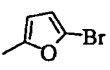
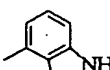
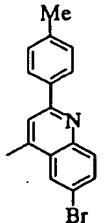
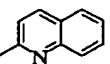
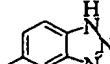
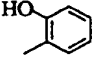
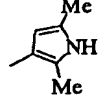
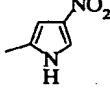
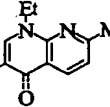
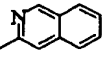
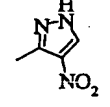
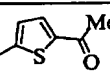
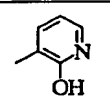
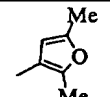
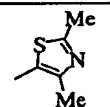
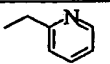
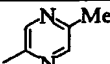
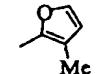
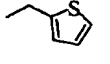
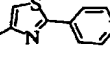
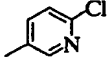
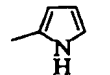
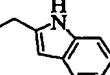
【0039】

【表2】

Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat
12	9		M:133-135; N1:7.67(1H, s)	23	5		H1:4.49 F:390
13	5		M:212-213; N1:7.01-7.03(1H, m), 7.81-7.84(2H, m), 8.43-8.44 (1H, m)	24	7		H1:4.40 F:408
14	9		M:154-157; N1:7.60(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 8.15(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.9, 1.9Hz)	25	7		H1:4.37 F:391
15	9		M:189-190; N1:7.90(1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.03(1H, d, J=1.0Hz), 8.65 (1H, d, J=5.8Hz)	26	9		H1:5.20 F:440
16	6		M:169-170; N1:8.58(1H, t, J=2.0Hz), 8.94(1H, d, J=2.0Hz), 9.09 (1H, d, J=1.9Hz)	27	9		H1:4.12 F:418
17	5		H1:4.18 F:451	28	5		H1:3.72 F:415
18	9		H1:5.14 F:433	29	9		H1:5.22 F:468
19	9		H1:3.93 F:439	30	9		H1:5.10 F:467
20	9		M:169-170; N1:7.29(1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 7.98(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.62 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz)	31	9		H1:4.11 F:451
21	5		H1:4.99 F:406	32	5		H1:5.06 F:439
22	6		H1:5.21 F:483	33	9		H1:4.11 F:440

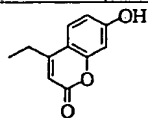
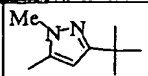
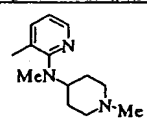
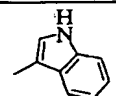
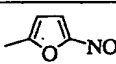
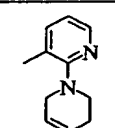
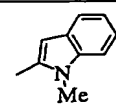
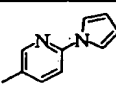
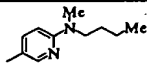
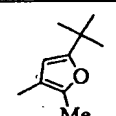
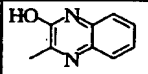
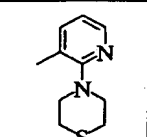
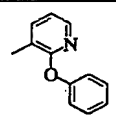
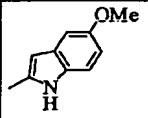
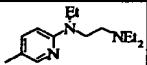
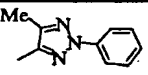
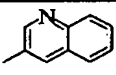
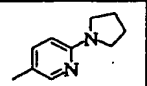
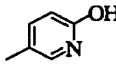
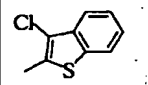
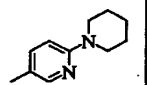
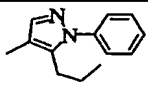
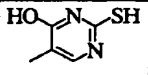
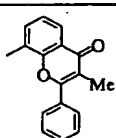
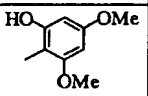
【0040】

【表3】

Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat
34	6		H1:5.58 F:484	42	9		H1:4.95 F:468	50	9		H1:3.85 F:439
35	6		H1:6.53 F:619	43	9		H1:5.51 F:451	51	9		H1:4.85 F:434
36	6		H1:4.26 F:416	44	6		H1:4.28 F:417	52	6		H1:4.93 F:434
37	9		H1:5.61 F:510	45	9		H1:5.52 F:451	53	6		H1:4.60 F:435
38	6		H1:5.04 F:448	46	9		H1:4.48 F:417	54	6		H1:5.40 F:418
39	6		H1:5.02 F:435	47	9		H1:3.45 F:415	55	6		H1:5.03 F:416
40	9		H1:2.98 F:404	48	9		H1:4.76 F:420	56	9		H1:4.34 F:484
41	9		H1:4.80 F:435	49	4		H1:4.69 F:389	57	9		H1:4.84 F:453

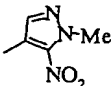

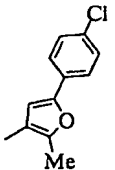
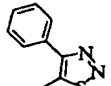
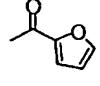
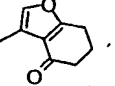
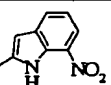
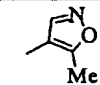
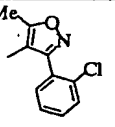
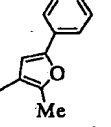
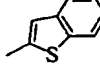
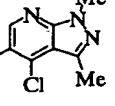
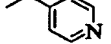
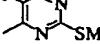
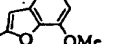
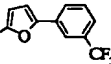
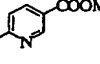
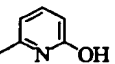
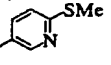
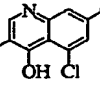
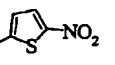
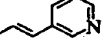
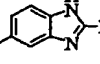
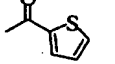
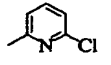
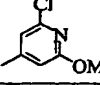
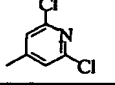
【0041】

【表4】

Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat
58	6		H1:4.55 F:498	67	5		H1:5.47 F:460	76	10		H1:3.81 F:527
59	4		H1:5.12 F:439	68	5		H1:4.70 F:435	77	10		H1:4.94 F:482
60	5		H1:5.58 F:453	69	5		H1:5.20 F:466	78	10		H1:4.51 F:486
61	4		H1:6.04 F:460	70	4		H1:5.01 F:468	79	10		H1:5.12 F:502
62	6		H1:5.43 F:493	71	4		H1:5.28 F:469	80	10		H1:4.83 F:544
63	6		H1:5.98 F:481	72	5		H1:4.70 F:451	81	10		H1:3.66 F:470
64	4		H1:4.44 F:417	73	6		H1:5.94 F:490	82	10		H1:4.27 F:484
65	6		H1:5.30 F:508	74	4		H1:480 F:450				
66	6		H1:5.70 F:558	75	6		H1:5.85 F:476				

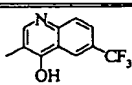
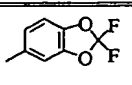
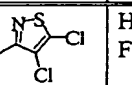
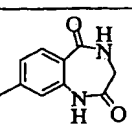
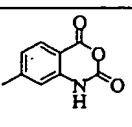
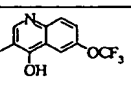
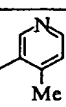
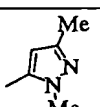
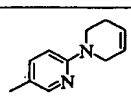
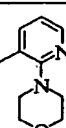
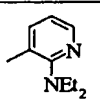
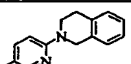
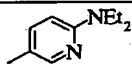
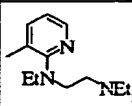
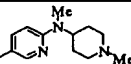
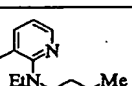
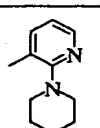
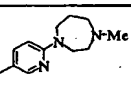
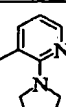
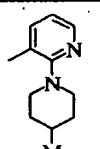
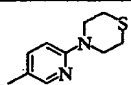
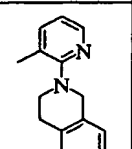
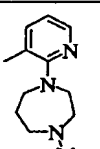
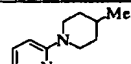
【0042】

【表5】

Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat
83	7		H1:4.53 F:449	92	6		H1:5.08 F:418	101	7		H1:6.08 F:514
84	7		H1:5.24 F:484	93	6		H1:4.51 F:418	102	7		H1:5.20 F:458
85	7		H1:5.46 F:484	94	6		H1:4.58 F:405	103	3		H1:4.98 F:515
86	3		H1:5.66 F:480	95	6		H1:5.27 F:456	104	3		H1:4.96 F:503
87	6		H1:3.26 F:415	96	9		H2:5.94 F:482	105	6		H1:5.39 F:470
88	6		H1:5.86 F:534	97	9		H2:5.89 F:459	106	6		H1:4.39 F:417
89	6		H1:3.78 F:433	98	9		H2:6.58 F:535	107	6		H1:4.94 F:451
90	6		H1:3.67 F:427	99	9		H2:4.48 F:454	108	6		H1:4.86 F:434
91	9		H2:5.95 F:435	100	9		H2:6.15 F:465	109	6		H1:5.44 F:469

【0043】

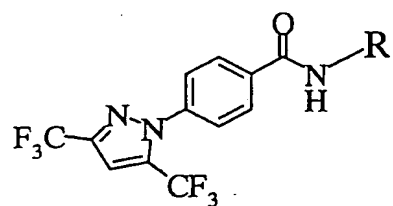
【表6】

Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat	Ex	Sy	R	Dat
110	9		H2:6.53 F:535	118	9		H2:6.20 F:480	126	9		H2:6.09 F:475
111	9		H2:4.87 F:498	119	9		H2:5.62 F:485	127	9		H2:6.58 F:551
112	9		H2:4.72 F:415	120	9		H2:5.52 F:418	128	10		H1:4.44 F:482
113	10		H1:4.64 F:486	121	10		H1:4.56 F:472	129	10		H1:5.03 F:532
114	10		H1:4.86 F:472	122	10		H1:4.08 F:544	130	10		H1:4.81 F:527
115	10		H1:4.74 F:486	123	10		H1:4.87 F:484	131	10		H1:3.65 F:513
116	10		H1:4.02 F:470	124	10		H1:5.16 F:498	132	10		H1:4.78 F:502
117	10		H1:5.48 F:532	125	10		H1:3.84 F:513	133	10		H1:4.64 F:498

【0044】

【表7】

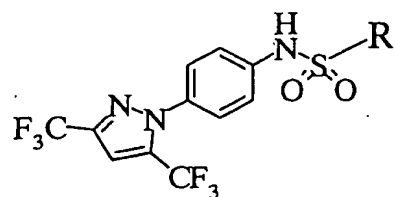




Co	R	Co	R	Co	R	Co	R
1		10		19		28	
2		11		20		29	
3		12		21		30	
4		13		22		31	
5		14		23		32	
6		15		24		33	
7		16		25		34	
8		17		26			
9		18		27			

【0045】

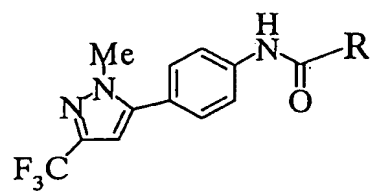
【表8】



Co	R	Co	R	Co	R	Co	R
35		44		53		62	
36		45		54		63	
37		46		55		64	
38		47		56		65	
39		48		57		66	
40		49		58		67	
41		50		59		68	
42		51		60		69	
43		52		61		70	

【0046】

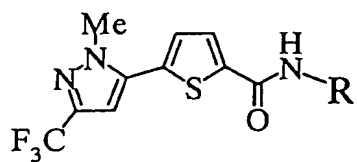
【表9】



Co	R	Co	R	Co	R	Co	R
71		80		89		98	
72		81		90		99	
73		82		91		100	
74		83		92		101	
75		84		93		102	
76		85		94		103	
77		86		95		104	
78		87		96		105	
79		88		97		106	

【0047】

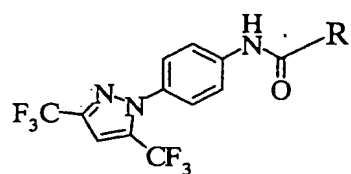
【表10】



Co	R	Co	R	Co	R	Co	R
107		116		125		134	
108		117		126		135	
109		118		127		136	
110		119		128		137	
111		120		129		138	
112		121		130		139	
113		122		131		140	
114		123		132			
115		124		133			

【0048】

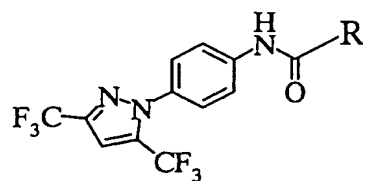
【表11】



Co	R	Co	R	Co	R	Co	R
141		152		163		174	
142		153		164		175	
143		154		165		176	
144		155		166		177	
145		156		167		178	
146		157		168		179	
147		158		169		180	
148		159		170		181	
149		160		171		182	
150		161		172		183	
151		162		173		184	

【0049】

【表12】



Co	R	Co	R	Co	R	Co	R
185		195		205		215	
186		196		206		216	
187		197		207		217	
188		198		208		218	
189		199		209		219	
190		200		210		220	
191		201		211		221	
192		202		212		222	
193		203		213			
194		204		214			

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 31/415  
31/42  
31/425  
31/435

6 1 3  
6 0 2  
6 0 2  
6 0 5

A 6 1 K 31/415  
31/42  
31/425  
31/435

6 1 3  
6 0 2  
6 0 2  
6 0 5

	31/44	6 0 6
		6 1 3
	31/445	6 0 1
		6 1 5
	31/47	6 0 3
		6 0 5
	31/495	6 0 3
		6 0 5
	31/505	6 0 1
	31/535	6 0 6
	31/54	6 0 1
	31/55	6 0 1
		6 0 2
C O 7 D	231/12	
	231/16	
	401/12	
	401/14	
	403/12	
	405/12	
	409/12	
	409/14	
	413/14	
	417/12	
	417/14	
	471/04	1 0 6
		1 1 4

(72)発明者 岡本 芳典  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 米徳 康博  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 内藤 良  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 石川 淳  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 竹内 誠  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

	31/44	6 0 6
		6 1 3
	31/445	6 0 1
		6 1 5
	31/47	6 0 3
		6 0 5
	31/495	6 0 3
		6 0 5
	31/505	6 0 1
	31/535	6 0 6
	31/54	6 0 1
	31/55	6 0 1
		6 0 2
C O 7 D	231/12	E
	231/16	
	401/12	
	401/14	
	403/12	
	405/12	
	409/12	
	409/14	
	413/14	
	417/12	
	417/14	
	471/04	1 0 6 C
		1 1 4 A

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02  
BB09 CC22 CC26 CC29 CC34  
CC42 CC51 CC57 CC58 CC62  
CC67 CC75 CC76 CC78 CC79  
CC81 CC92 CC94 DD04 DD06  
DD10 DD11 DD14 DD15 DD22  
DD26 DD29 DD51 DD58 DD61  
DD75 DD81 EE01

4C065 AA01 AA04 BB05 BB09 CC01  
DD02 EE02 HH01 JJ02 JJ04  
KK02 KK04 LL01 PP09

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC39  
BC41 BC42 BC48 BC54 BC60  
BC62 BC67 BC69 BC71 BC73  
BC75 BC79 BC82 BC85 BC88  
CB05 CB09 GA02 GA04 GA07  
GA08 GA09 GA10 GA12 MA01  
MA04 NA14 ZA15 ZA36 ZA40  
ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75  
ZA81 ZA89 ZA96 ZB02 ZB05  
ZB08 ZB11 ZB13 ZB21 ZB26  
ZC50 ZC54